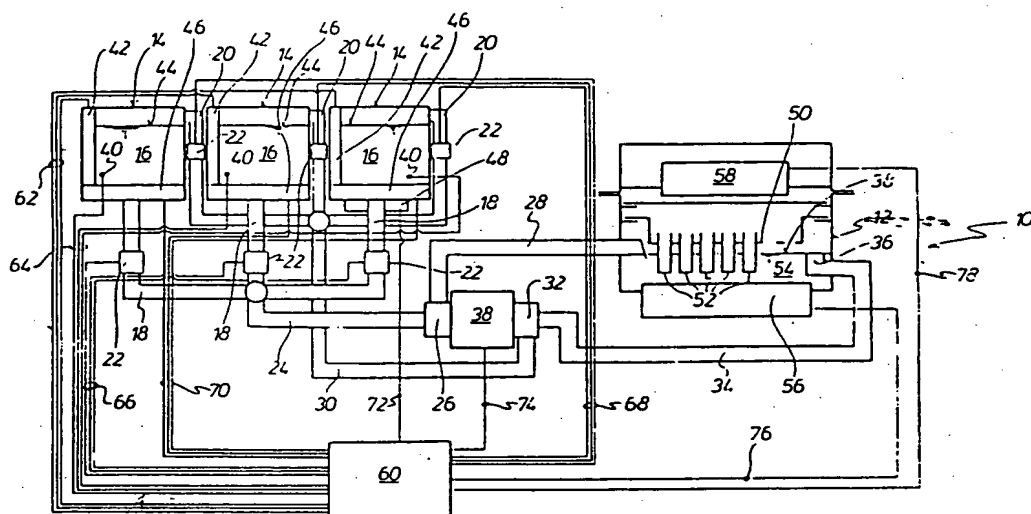


<p>89-286190/40 D16 BIO-MED GES GMBH 17.03.88-DE-808942 (28.09.89) B011-07 C12m-01 C12q-01/68 Incubator esp. for polymerase chain method - contains fluid storage vessels having temp. probes, liq. level detectors and heating elements and connected to incubation chamber C89-126697</p>	<p>BIOM- 17.03.88 *DE 3808-942-A D(5-H2, 5-H12)</p>
<p>An incubator (1) contains an incubation chamber (12) and a number of storage vessels (14). Each storage vessel (14) holds a quantity of fluid (16), and is connected to the incubation chamber (12) by a supply pipe (18) and a return pipe (22). These pipes are provided with a supply pump (26) and a return pump (32). Each storage vessel (14) is fitted with a temp. probe (40), a liq. level detector (42), a heating element (46) and, in some cases, a cooling element (48). The incubation chamber (12) contains a support (50) which holds the incubation flasks (52) so that their bases are immersed in the fluid (54). The process is controlled by a micro-processor (60).</p> <p><u>USE</u> Esp. in the polymerase chain method of DNA sequencing.</p>	<p><u>ADVANTAGES</u> Each of the storage vessels is controlled to a different constant temp., corresp. to the holding temperatures required by the incubation process. The temp. of the flasks (52) can be closely controlled and can be quickly varied from one holding temp. level to another by changing over the circulation of fluid (54) from one of the storage vessels (14) to another. Hence the required sequence of holding temperatures can be easily achieved without having to move the flasks (52) or exposing them to the possibility of mechanical damage. (6pp2027DAHDwgNo1/1).</p>

DE3808942-A +

© 1989 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
 128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
 US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,
 Suite 303, McLean, VA22101, USA
 Unauthorised copying of this abstract not permitted.

BEST AVAILABLE COPY



DE3808942-A

© 1989 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
 128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
 US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,
 Suite 303, McLean, VA22101, USA
 Unauthorised copying of this abstract not permitted.



DEUTSCHES
PATENTAMT

DE 3808942 A1

Int. Cl. 4:

B01L 7/00

C 12 M 1/00

C 12 Q 1/68

- (21) Aktenzeichen: P 38 08 942.4
(22) Anmeldetag: 17. 3. 88
(43) Offenlegungstag: 28. 9. 89

DE 3808942 A1

(71) Anmelder:

Bio-Med GmbH Gesellschaft für Biotechnologie und
Medizintechnik mbH, 8729 Theres, DE

(74) Vertreter:

Louis, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 8183
Rottach-Egern; Pöhlau, C., Dipl.-Phys., 8500
Nürnberg; Lohrentz, F., Dipl.-Ing., 8130 Starnberg;
Segeth, W., Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte, 8500
Nürnberg

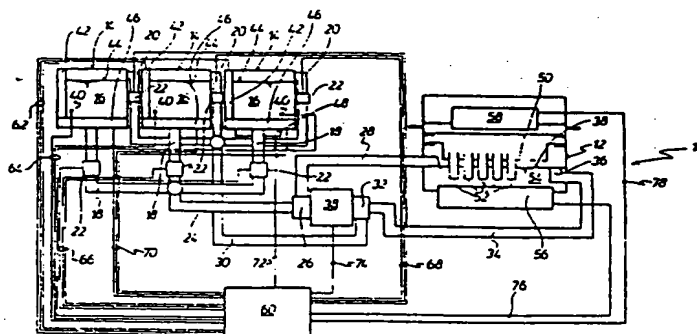
(72) Erfinder:

Frh. v. Gise, Hardo, Dr.med.habil., 8729 Theres, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Inkubator, insbes. für die Polymerase-Ketten-Methode

Die Erfindung betrifft einen Inkubator (10), der insbesondere für die Polymerase-Ketten-Methode vorgesehen ist. Der Inkubator (10) weist mindestens zwei Vorratsbehälter (14) auf, von denen jeder eine auf eine bestimmte Temperatur einstellbare Flüssigkeit (16) enthält. Außerdem ist eine Inkubationskammer (12) vorgesehen, die zur Aufnahme einer Halteeinrichtung (50) für Inkubationsküvetten (52) vorgesehen ist. Die in der Inkubationskammer (12) befindlichen Inkubationsküvetten (52) sind aufeinanderfolgend wahlweise mit den Flüssigkeiten (16) der einzelnen Vorratsbehälter (14) in Kontakt bringbar. Zu diesem Zweck ist jeder Vorratsbehälter (14) mittels einer Rohrleitung (18, 24, 28; 20, 30, 34) mit der Inkubationskammer (12) verbunden. Jede Rohrleitung weist eine Ventileinrichtung (22) auf. Außerdem ist zwischen der Inkubationskammer (12) und den einzelnen Vorratsbehältern (14) eine Einrichtung (26, 32, 38) zum wahlweisen Transport der Flüssigkeit (16) eines Vorratsbehälters (14) zwischen der Inkubationskammer (12) und dem entsprechenden Vorratsbehälter (14) vorgesehen. Um die Molekularbewegung der in den Inkubationsküvetten (52) befindlichen Reagenzien zu beschleunigen, kann die Inkubationskammer (12) mit einem Ultraschallgenerator (56) und/oder mit einem Mikrowellengenerator (58) versehen sein.



zweiten gemeinsamen Sammelleitung verbunden sind, wobei die erste und die zweite Sammelleitung mit der Inkubationskammer verbunden sind, und die Einrichtung zum Flüssigkeitstransport in der ersten und/oder in der zweiten Sammelleitung angeordnet ist. Mit Hilfe der ersten gemeinsamen Sammelleitung werden demnach sämtliche Vorlaufleitungen sternförmig zusammengeschaltet. Entsprechend werden mittels der zweiten gemeinsamen Sammelleitung sämtliche Rücklaufleitungen sternförmig miteinander verbunden. Durch die beiden Sammelleitungen ergibt sich ein einfacher Aufbau der Verbindung zwischen der einen Inkubationskammer und der Anzahl Vorratsbehälter für die auf bestimmten, voneinander verschiedenen Temperaturen befindlichen Flüssigkeiten. Durch die Ausbildung mit den beiden Sammelleitungen ist es auch einfach möglich, eine einzige Einrichtung zum Flüssigkeitstransport zwischen der Inkubationskammer und den diversen Vorratsbehältern vorzusehen. Dabei ist es gegebenenfalls ausreichend, die Einrichtung zum Flüssigkeitstransport entweder in der ersten oder in der zweiten Sammelleitung vorzusehen. Eine derartige Ausbildung kann ausreichend sein, wenn die zwischen den einzelnen Vorratsbehältern und der gemeinsamen Inkubationskammer zu transportierenden Flüssigkeitsmengen pro Zeiteinheit nicht zu groß, bzw. wenn der Querschnitt der beiden Sammelleitungen groß genug ist. Als besonders vorteilhaft hat es sich jedoch erwiesen, daß die Einrichtung zum Flüssigkeitstransport eine Pumpe ist, die zwei Pumpenelemente aufweist, wobei das eine Pumpenelement in der ersten Sammelleitung und das zweite Pumpenelement in der zweiten Sammelleitung angeordnet ist. Auf diese Weise ist es möglich, mit einem gemeinsamen Antriebsaggregat beide Pumpenelemente gemeinsam anzutreiben, wobei pro Zeiteinheit wunschgemäß relativ große Flüssigkeitsmengen zwischen der Inkubationskammer und den einzelnen Vorratsbehältern umgepumpt werden können.

Die in den einzelnen Rohrleitungen vorgesehenen Ventileinrichtungen sind vorzugsweise als Magnetventile ausgebildet. Derartige Magnetventile weisen den Vorteil auf, daß sie auf elektrischem Wege einfach angesteuert, d. h. wunschgemäß betätigt werden können. Ein weiterer Vorteil derartiger Magnetventile besteht darin, daß sie ein gutes Schaltverhalten aufweisen, so daß es wunschgemäß möglich ist, die einzelnen Rohrleitungen innerhalb kurzer Zeitspannen abzusperrten bzw. zu öffnen, um wunschgemäß zwischen der Inkubationskammer und einem bestimmten Vorratsbehälter eine fluidische Verbindung herzustellen.

Jeder Vorratsbehälter weist vorzugsweise ein Volumen auf, das größer ist als das Volumen der Inkubationskammer. Auf diese Weise werden Temperaturverschiebungen durch die Wärmekapazität der Inkubationskammer und durch die Wärmekapazität der in der Inkubationskammer befindlichen Inkubationsküvetten bzw. der Halteeinrichtung für die Inkubationsküvetten vermieden, so daß exakte Temperatursprünge möglich sind. Dadurch ergeben sich exakt reproduzierbare Parameterwerte zur genauen Durchführung der Polymerase-Ketten-Methode.

Beim erfindungsgemäßen Inkubator weist mindestens ein Vorratsbehälter eine Heizeinrichtung auf. Vorzugsweise ist jeder einzelne Vorratsbehälter mit einer Heizeinrichtung ausgebildet. Bei dieser Heizeinrichtung kann es sich um elektrische Heizelemente handeln.

Als zweckmäßig hat es sich erwiesen, mindestens ei-

nen Vorratsbehälter mit einer Kühleinrichtung auszubilden. Selbstverständlich ist es auch möglich, eine größere Anzahl Vorratsbehälter bzw. alle Vorratsbehälter mit einer Kühleinrichtung auszubilden. Mit einer derartigen Kühleinrichtung ist es möglich, die im entsprechenden Vorratsbehälter befindliche Flüssigkeit wunschgemäß auf eine bestimmte Temperatur unter der Umgebungstemperatur abzukühlen. Im praktischen Gebrauch sollen mit einer derartigen Kühleinrichtung Temperaturen bis -30°C erzeugbar sein.

Zur Erzeugung von Ultraschallwellen im Inneren der Inkubationskammer kann an der Inkubationskammer ein Ultraschallgenerator angeordnet sein. Mit einem derartigen Ultraschallgenerator ist es möglich, in der Inkubationskammer bzw. in den in der Inkubationskammer befindlichen Inkubationsküvetten bzw. Reagenziengefäßen mit darin befindlichen Reagenzien eine Molekularbewegung zu erzeugen, welche die molekularbiologische Reaktion erheblich beschleunigen kann. Demselben Zweck kann es dienen, zur Erzeugung von Mikrowellenstrahlung im Inneren der Inkubationskammer an der Inkubationskammer einen Mikrowellengenerator, insbes. ein Magnetron, anzuordnen. Damit ist es möglich, in die Inkubationskammer Mikrowellen einzustrahlen, die einerseits zu einer schnellen Erhitzung der in den Inkubationsküvetten befindlichen Reagenzien beitragen können, wobei andererseits durch die nicht thermischen Effekte der Mikrowellenstrahlung eine Molekularbewegung in den in den Inkubationsküvetten befindlichen Reagenzien erzeugt werden kann.

Jeder Vorratsbehälter des Inkubators kann einen Temperaturfühler aufweisen. Mit diesen Temperaturfühlern ist eine Überwachung der Flüssigkeitsfüllung der einzelnen Vorratsbehälter, d. h. eine Überwachung der Temperatur der in den einzelnen Vorratsbehältern befindlichen Flüssigkeit möglich. Wählt der mit Hilfe des entsprechenden Temperaturfühlers bestimmte Temperaturwert vom vorgegebenen Sollwert ab, so wird entweder die zugehörige Heizeinrichtung oder die zugehörige Kühleinrichtung des entsprechenden Vorratsbehälters aktiviert.

Jeder Vorratsbehälter kann mit einem Füllstandssensor ausgebildet sein. Mit diesen Füllstandssensoren ist es möglich, die Füllmenge jedes Vorratsbehälters zu überwachen und gegebenenfalls zu regeln.

Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, daß eine Steuer- und Regeleinrichtung vorgesehen ist, die mit den Ventileinrichtungen, der Pumpe, den Heizeinrichtungen, den Kühleinrichtungen, dem Ultraschallgenerator, dem Mikrowellengenerator, den Temperaturfühlern bzw. den Füllstandssensoren verbunden ist. Vorzugsweise ist die Steuer- und Regeleinrichtung über einen Mikroprozessor gesteuert. Dabei kann der Mikroprozessor ein RAM aufweisen zur permanenten Speicherung einer Vielzahl von Inkubationsprogrammen, sowie eine Eingabetastatur für den Mikroprozessor zum Aufrufen der entsprechenden Inkubationsprozess-Parameter. Eine spezielle Software für den Mikroprozessor erlaubt in Verbindung mit der Eingabetastatur und einem Display die einfache Eingabe aller gewünschten Prozeßdaten wie Temperaturstufen, Reihenfolge der anzuwählenden Vorratsbehälter, sowie Anzahl der zu durchlaufenden Temperatur-Zeit-Zyklen. Die Prozeßparameter werden hierbei für eine Vielzahl von möglichen Inkubationsprogrammen permanent in den RAM des Mikroprozessors gespeichert. Bei diesem RAM kann es sich um einen sog. akkugepufferten RAM handeln.

Der Mikroprozessor weist vorzugsweise ein Festpro-

Die Erfindung betrifft einen Inkubator, insbes. für die Polymerase-Ketten-Methode, mit mindestens zwei Vorratsbehältern, von denen jeder eine auf eine bestimmte Temperatur einstellbare Flüssigkeit enthält und mit einer Halteeinrichtung für Inkubationsküvetten, die aufeinanderfolgend wahlweise mit den Flüssigkeiten der Vorratsbehälter in Kontakt bringbar sind.

Bei der Polymerase-Ketten-Methode handelt es sich um eine neu entwickelte Methode der Molekularbiologie, mit der es möglich ist, jede beliebige Basensequenz eines DNA-Abschnittes einer genetischen Information, die entweder von einem Virus, von einem Bakterium oder von Zellen beliebiger höherer Lebewesen stammen kann, auf einfache Weise vielfach zu duplizieren. Durch diese mehrfache Duplikation einer Basensequenz sind Verstärkungsfaktoren von über einhunderttausend erzielbar. Damit liegt diese Basensequenz in einer Quantität vor, die mit herkömmlichen chemischen Methoden auf einfache Weise nachgewiesen werden kann.

Die Polymerase-Ketten-Methode erfordert üblicherweise die aufeinanderfolgende Inkubation eines Reagenzienansatzes bei mindestens drei verschiedenen Temperaturen, wobei jeder Inkubationsschritt während einer Zeitspanne durchgeführt wird, die einige Sekunden bis einige Minuten dauern kann. Die verschiedenen Temperaturen der Inkubationsschritte unterscheiden sich zum Teil erheblich, wobei außerdem ein entsprechend schneller Temperaturwechsel erfolgen muß. Bspw. erfolgt ein erster Inkubationsschritt während einer Zeitdauer zwischen einigen Sekunden bis einigen Minuten bei 95°C, gefolgt von einem zweiten Inkubationsschritt bei z. B. 20°C, der ebenfalls einige Sekunden bis einige Minuten dauert. Diesem Inkubationsschritt folgt bspw. ein dritter Inkubationsschritt bei einer Temperatur, die zwischen 55°C und 70°C liegen kann. Auch dieser dritte Inkubationsschritt kann einige Sekunden bis einige Minuten dauern. Dabei wird üblicherweise die Dauer der einzelnen Inkubationsschritte genau festgelegt. Normalerweise wird die Aufeinanderfolge dieser drei bei unterschiedlichen Temperaturen stattfindenden Inkubationsschritte mit entsprechenden vorbestimmten Inkubationszeiten vielfach wiederholt. In der Praxis werden derartige Inkubationsschritte bspw. dreissigmal wiederholt.

Bei einem bekannten Inkubator für die Polymerase-Ketten-Methode kommen mindestens zwei, vorzugsweise drei Vorratsbehälter zur Anwendung, die nebeneinander angeordnet sind, und von denen jeder eine auf eine bestimmte Temperatur einstellbare Flüssigkeit enthält. Dieser bekannte Inkubator weist eine für die Inkubationsküvetten vorgesehene Halteeinrichtung auf, die als Korb ausgebildet ist, in dem die Inkubationsküvetten befestigt sind. Ein Roboter, der von einem Computer gesteuert wird, dient dazu, die als Korb ausgebildete Halteeinrichtung für die Inkubationsküvetten von einem Vorratsbehälter zum nächsten Vorratsbehälter zu transportieren und die Halteeinrichtung mit den Inkubationsküvetten in die im jeweiligen Vorratsbehälter befindliche Flüssigkeit während einer bestimmten Zeitspanne einzutauchen. Die Zeitspannen, während welchen die Inkubationsküvetten in die auf einer bestimmten Temperatur befindliche Flüssigkeit eingetaucht werden, wird dabei mittels des Computers eingestellt. Diese bekannte Methode benötigt außer den Vorratsbehältern und der Halteeinrichtung für die Inkubationsküvetten einen Roboter bzw. eine Vielzahl von Einzel-

weiterer Mangel besteht darin, daß dieser bekannte Inkubator in seiner Anwendung vergleichsweise umständlich ist.

Außerdem sind Beschädigungen der Inkubationsküvetten während ihrer Umsetzung von einem Vorratsbehälter zu einem benachbarten Vorratsbehälter nicht sicher auszuschließen, wenn diese Umsetzung zeitsparend durchgeführt werden soll.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Inkubator der eingangs genannten Art zu schaffen, der einfach aufgebaut ist, bei dem Beschädigungen der Inkubationsküvetten sicher vermieden werden, und bei welchem Temperaturänderungen in der Größenordnung von bis zu 100°C innerhalb weniger Sekunden realisierbar sind.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine Inkubationskammer zur Aufnahme der Halteeinrichtung für die Inkubationsküvetten vorgesehen ist, daß jeder Vorratsbehälter mittels einer Rohrleitung mit der Inkubationskammer verbunden ist, daß jede Rohrleitung eine Ventileinrichtung aufweist, und daß eine Einrichtung zum wahlweisen Transport der Flüssigkeit zwischen der Inkubationskammer und den Vorratsbehältern vorgesehen ist.

Die Inkubationsküvetten werden mit Hilfe der Halteeinrichtung in der Inkubationskammer angeordnet, so daß eine Umsetzung der Inkubationsküvetten nicht mehr erforderlich ist, um die Inkubationsküvetten mit einer auf einer bestimmten Temperatur befindlichen Flüssigkeit in Kontakt zu bringen. Dadurch werden Beschädigungen der Inkubationsküvetten vermieden. Die Beaufschlagung der Inkubationsküvetten mit der auf einer bestimmten Temperatur befindlichen Flüssigkeit erfolgt dadurch, daß der entsprechende Vorratsbehälter mittels der zugehörigen Rohrleitung fluidisch mit der Inkubationskammer verbunden wird, so daß die in diesem Vorratsbehälter befindliche und eine bestimmte Temperatur aufweisende Flüssigkeit vom Vorratsbehälter zur Inkubationskammer strömen kann. Um jeweils nur einen bestimmten Vorratsbehälter mit der Inkubationskammer fluidisch zu verbinden, weist jede Rohrleitung eine Ventileinrichtung auf. Die Einrichtung zum wahlweisen Transport der Flüssigkeit zwischen der Inkubationskammer und jeweils einem der Vorratsbehälter ist dazu vorgesehen, die entsprechende Flüssigkeit innerhalb kürzester Zeit von einem der Vorratsbehälter zur Inkubationskammer zu leiten, um die in der Inkubationskammer befindlichen Inkubationsküvetten mit der auf einer bestimmten Temperatur befindlichen Flüssigkeit zu umspülen und somit die Inkubationsküvetten innerhalb kürzester Zeit auf die entsprechende Temperatur zu bringen. Nach Durchführung des entsprechenden Inkubationsschrittes wird diese Flüssigkeit durch die Einrichtung zum Flüssigkeitstransport wieder aus der Inkubationskammer ausgeleitet. Unmittelbar anschließend kann die Flüssigkeit eines anderen Vorratsbehälters bei geeigneter Schaltstellung der Ventileinrichtung der einzelnen Rohrleitungen zur Durchführung des nächsten Inkubationsschrittes in die Inkubationskammer eingeleitet werden. Diese Verfahrensweise kann sich vielfach wiederholen.

Jeder Vorratsbehälter weist vorzugsweise eine Vorlaufleitung und eine Rücklaufleitung zur Verbindung mit der Inkubationskammer auf, in welchen die Ventileinrichtungen vorgesehen sind.

Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, daß sämtliche Vorlaufleitungen mit einer ersten gemeinsamen Sam-

ter auf. Die verschiedenen Programme können durch Tastendruck beliebig aufgerufen werden. In vorteilhafter Weise sind somit zur Eingabe der Prozeßparameter keine Programmierkenntnisse erforderlich, da das Mikroprozessor befindliche Festprogramm die Abfrage der notwendigen Parameter im Dialog zwischen dem Display und dem Benutzer des Inkubators der Reihe nach abfragt. Die Verbindung der Steuer- und Regeleinrichtung mit dem Mikroprozessor erlaubt darüber hinaus auch eine exakte Prozeßkontrolle hinsichtlich der Temperatur- und Zeiteinhaltung der einzelnen Inkubationsschritte. Bei Prozeßabbruch bzw. beim Auftreten einer Betriebsstörung des Inkubators ist es möglich, daß mit Hilfe einer Alarmeinrichtung, die ebenfalls mit dem Mikroprozessor verbunden ist, ein akustisches und/oder optisches Alarmsignal abgegeben wird.

Der erfindungsgemäße Inkubator weist außer den bereits beschriebenen Vorteilen noch die folgenden Vorteile auf:

1. Es ist ein exakter und schneller Temperaturwechsel zwischen den einzelnen Inkubationsschritten möglich,
2. die einzelnen Inkubationsschritte bzw. der gesamte Inkubationsprozeß ist in einer einzigen Inkubationskammer durchführbar,
3. im Hinblick auf herkömmliche Automatisierungsprozesse ergeben sich erhebliche Kosteneinsparungen,
4. durch die wahlweise Einwirkung einer Mikrowellenstrahlung und/oder von Ultraschallwellen ergibt sich eine erhebliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit,
5. der Platz- und Raumbedarf ist vergleichsweise gering,
6. durch die mögliche Computersteuerung und Bedienungsführung ergibt sich eine freie Wahl aller Prozeßparameter, und
7. die Bedienung bzw. Anwendung ist auch für nicht erfahrenes Bedienungspersonal gefahrlos möglich.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung eines in der Zeichnung schematisch dargestellten Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßen Inkubators, der insbes. für die Polymerase-Ketten-Methode vorgesehen ist.

Die Figur zeigt in einer schematischen Blockdarstellung einen Inkubator 10, der insbes. für die Polymerase-Ketten-Methode vorgesehen ist, und der eine Inkubationskammer 12 sowie eine Anzahl Vorratsbehälter 14 aufweist. In der Zeichnung sind drei Vorratsbehälter 14 angedeutet. In jedem Vorratsbehälter 14 befindet sich eine bestimmte Menge einer Flüssigkeit 16. Jeder Vorratsbehälter 14 ist mit einer Vorlaufleitung 18 und mit einer Rücklaufleitung 20 verbunden. In jeder Vorlaufleitung 18 und in jeder Rücklaufleitung 20 ist je eine Ventileinrichtung 22 vorgesehen. Bei diesen Ventileinrichtungen 22 handelt es sich vorzugsweise um an sich bekannte Magnetventile. Die Vorlaufleitungen 18 der einzelnen Vorratsbehälter 14 sind miteinander verbunden und münden in eine gemeinsame erste Sammelleitung 24 ein. An die erste Sammelleitung 24 ist ein erstes Pumpenelement 26 angeschlossen, das mit Hilfe einer Rohrleitung 28 mit der Inkubationskammer 12 verbunden ist.

Die Rücklaufleitungen 20 der einzelnen Vorlaufbe-

eine zweite Sammelleitung 30 ein, die mit einem zweiten Pumpenelement 32 verbunden ist. Zwischen dem zweiten Pumpenelement 32 und der Inkubationskammer 12 ist eine Rohrleitung 34 vorgesehen, die einen in der Höhe verstellbaren Überlaufabschnitt 36 aufweist. Mit Hilfe dieses Überlaufabschnittes 36 ist es möglich, den mit der Bezugsziffer 38 bezeichneten Flüssigkeitsspiegel in der Inkubationskammer 12 wunschgemäß einzustellen.

Die beiden Pumpenelemente 26 und 32 werden mit Hilfe eines gemeinsamen Antriebsaggregates 38 angetrieben, bei dem es sich vorzugsweise um einen Elektromotor handelt.

Jeder Vorratsbehälter 14 ist mit einem Temperaturfühler 40 sowie mit einem Füllstandssensor 42 ausgebildet, mit dessen Hilfe der Flüssigkeitsspiegel 44 der im entsprechenden Vorratsbehälter 14 befindlichen Flüssigkeit 16 festgestellt werden kann. Die Temperaturfühler 40 dienen zur Bestimmung des Istwertes der Temperatur der Flüssigkeit 16 im entsprechenden Vorratsbehälter 14. Jeder Vorratsbehälter 14 ist mit einer Heizeinrichtung 46 ausgebildet. Der in der Figur auf der rechten Seite schematisch angedeutete Vorratsbehälter 14 weist außerdem eine Kühleinrichtung 48 auf. Selbstverständlich ist es auch möglich, nur einen Teil der Vorratsbehälter 14 mit einer Heizeinrichtung 46 und einen anderen Teil der Vorratsbehälter 14 mit einer Kühleinrichtung 48 bzw. sämtliche Vorratsbehälter 14 sowohl mit einer Heizeinrichtung 46 als auch mit einer Kühleinrichtung 48 zu versehen.

Die schematisch angedeutete Inkubationskammer 12 weist eine Halteeinrichtung 50 für eine Anzahl Inkubationsküvetten 52 auf. Die Halteeinrichtung 50 ist im Inneren der Inkubationskammer 12 derart anordenbar bzw. angeordnet, daß die Inkubationsküvetten 52 in die in der Inkubationskammer 12 befindliche Flüssigkeit 54 eintauchen. Bei dieser Flüssigkeit 54 handelt es sich um die Flüssigkeit 16 aus einem der Vorratsbehälter 14. Die Inkubationskammer 12 ist mit einem Ultraschallgenerator 56 und mit einem Mikrowellengenerator 58 ausgebildet. Mit Hilfe des Ultraschallgenerators 56 ist es möglich, im Inneren der Inkubationskammer 12 eine Mikrowellenstrahlung zu erzeugen, mit deren Hilfe die in den Inkubationsküvetten 52 befindlichen Reagenzien zur Erhöhung ihrer temperaturbedingten Molekularbewegung angeregt werden. Dem gleichen Zweck dient der an der Inkubationskammer 12 vorgesehene Mikrowellengenerator 58, bei dem es sich bspw. um ein an sich bekanntes Magnetron handelt. Mit Hilfe der durch den Mikrowellengenerator 58 erzeugten Mikrowellen werden die in den Inkubationsküvetten 52 befindlichen Reagenzien ebenfalls zur Beschleunigung ihrer Molekularbewegung angeregt.

Mit der Bezugsziffer 60 ist eine Steuer- und Regeleinrichtung bezeichnet, die einen Mikroprozessor aufweist. Mittels elektrischer Verbindungsleitungen 62 sind die Füllstandssensoren 42 der einzelnen Vorratsbehälter 14 mit der Steuer- und Regeleinrichtung 60 elektrisch leitend verbunden. Die Temperaturfühler 40 der einzelnen Vorratsbehälter 14 sind mittels elektrischer Verbindungsleitungen 64 mit der Steuer- und Regeleinrichtung 60 verbunden. Die Magnetventile 22 in den Vorlaufleitungen 18 der einzelnen Vorratsbehälter 14 sind mittels elektrischer Verbindungsleitungen 66 mit der Steuer- und Regeleinrichtung 60 elektrisch leitend verbunden. Zur Verbindung der Magnetventile 22 in den Rücklaufleitungen 20 der einzelnen Vorratsbehälter 14 mit der

Verbindungsleitungen 68 vorgesehen. Mit der Bezugs-
 ziffer 70 sind elektrische Verbindungsleitungen bezeich-
 net, die zwischen der Steuer- und Regeleinrichtung 60
 und den Heizeinrichtungen 46 der einzelnen Vorratsbehälter 14 dienen. Eine elektrische Verbindungsleitung 42
 ist zwischen der Steuer- und Regeleinrichtung 60 und
 der Kühleinrichtung 48 des rechts dargestellten Vorratsbehälters 14 vorgesehen. Eine weitere Verbindungs-
 leitung ist zwischen der Steuer- und Regeleinrichtung 60 und dem Antriebsaggregat 38 für die beiden Pum-
 penelemente 26 und 32 vorgesehen. Die Verbindung
 zwischen dem an der Inkubationskammer 12 vorgesehenen
 Ultraschallgenerator 56 und der Regel- und
 Steuereinrichtung 60 ist durch die Verbindungsleitung
 76 angedeutet. Zwischen dem an der Inkubationskam-
 mer 12 vorgesehenen Mikrowellengenerator 58 und der
 Steuer- und Regeleinrichtung 60 ist eine elektrische
 Verbindungsleitung 78 angeordnet.

Mit Hilfe der einen Mikroprozessor aufweisenden
 Steuer- und Regeleinrichtung 60 ist es möglich, die Tem-
 peratur der in den einzelnen Vorratsbehältern 14 be-
 findlichen Flüssigkeit 16 wunschgemäß zu regeln. Zu
 diesem Zweck wird mit Hilfe des entsprechenden Tem-
 peraturfühlers 14 der Istwert der Temperatur der Flüs-
 sigkeit 16 im entsprechenden Vorratsbehälter 14 be-
 stimmt und gegebenenfalls mit Hilfe der durch die Steuer-
 und Regeleinrichtung 60 angesteuerten Heizeinrich-
 tung 46 bzw. Kühleinrichtung 48 die Temperatur der
 Flüssigkeit 16 auf einen vorbestimmten Sollwert gere-
 gelt. Mit Hilfe der Füllstandssensoren 42 ist es möglich,
 den Füllstand der Flüssigkeit 16 jedes Vorratsbehälters
 14 zu bestimmen und den so bestimmten Istwert in der
 Steuer- und Regeleinrichtung 60 mit einem vorbe-
 stimmten Sollwert zu vergleichen und die Magnetven-
 tile 22 mittels der Steuer- und Regeleinrichtung 60 der-
 art zu schalten, daß der Istwert des Füllstandes in jedem
 Vorratsbehälter 14 mit einem vorgegebenen Sollwert
 zur Übereinstimmung gebracht wird. Dabei wird selbst-
 verständlich gleichzeitig mit Hilfe der Steuer- und Re-
 geleinrichtung 60 das Antriebsaggregat 38 betätigt, wo-
 durch die beiden Pumpenelemente 26 und 32 in Funk-
 tion treten. Mit Hilfe der Steuer- und Regeleinrichtung
 60 ist es somit möglich, die Flüssigkeiten 16 der einzel-
 nen Vorratsbehälter 14 wahlweise innerhalb kürzester
 Zeit zwischen den Vorratsbehältern 14 und der gemein-
 samen Inkubationskammer 12 hin- und herströmen zu
 lassen, um die in den Inkubationsküvetten 52 befindli-
 chen Reagenzien aufeinanderfolgend mit den Flüssig-
 keiten 16, die sich auf unterschiedlichen Temperaturen
 befinden, zu beaufschlagen. Diese Beaufschlagung kann
 innerhalb genau festgelegter Zeitspannen erfolgen, wo-
 bei diese Zeitspannen ebenfalls mittels der einen Mikro-
 prozessor aufweisenden Steuer- und Regeleinrichtung
 60 festlegbar sind. Zur weiteren Beschleunigung der
 Molekularbewegung der in den Inkubationsküvetten 52
 befindlichen Reagenzien kann außerdem mit Hilfe der
 Steuer- und Regeleinrichtung 60 der Ultraschallgenera-
 tor 56 und/oder der Mikrowellengenerator 68 aktiviert
 werden.

Patentansprüche

1. Inkubator, insbes. für die Polymerase-Ketten-
 Methode, mit mindestens zwei Vorratsbehältern
 (14), von denen jeder eine auf eine bestimmte Tem-
 peratur einstellbare Flüssigkeit (16) enthält, und mit
 einer Halteeinrichtung (50) für Inkubationsküvet-

ten (52), die aufeinanderfolgend wahlweise mit den
 Flüssigkeiten (16) der Vorratsbehälter (14) in Kon-
 takt bringbar sind, dadurch gekennzeichnet, daß
 eine Inkubationskammer (12) zur Aufnahme der
 Halteeinrichtung (50) für die Inkubationsküvetten
 (52) vorgesehen ist, daß jeder Vorratsbehälter (14)
 mittels einer Rohrleitung (18, 24, 28; 20, 24, 34) mit
 der Inkubationskammer (12) verbunden ist, daß je-
 de Rohrleitung eine Ventileinrichtung (22) aufweist,
 und daß eine Einrichtung (26, 32, 38) zum wahlwei-
 sen Transport der Flüssigkeit (16) zwischen der In-
 kubationskammer (12) und den Vorratsbehältern
 (14) vorgesehen ist.

2. Inkubator nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß jeder Vorratsbehälter (14) eine Vor-
 laufleitung (18) und eine Rücklaufleitung (20) zur
 Verbindung mit der Inkubationskammer (12) auf-
 weist, in welchen die Ventileinrichtungen (22) vor-
 gesehen sind.

3. Inkubator nach Anspruch 2, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß sämtliche Vorlaufleitungen (18) mit
 einer ersten gemeinsamen Sammelleitung (24, 28)
 und sämtliche Rücklaufleitungen (20) mit einer
 zweiten gemeinsamen Sammelleitung (30, 34) ver-
 bunden sind, wobei die erste und die zweite Sam-
 melleitung mit der Inkubationskammer (12) ver-
 bunden sind und die Einrichtung (26, 32, 38) zum
 Flüssigkeitstransport in der ersten und/oder in der
 zweiten Sammelleitung angeordnet ist.

4. Inkubator nach einem der vorhergehenden An-
 sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrich-
 tung (26, 32, 38) zum Flüssigkeitstransport eine
 Pumpe ist.

5. Inkubator nach Anspruch 4, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß die Pumpe zwei Pumpenelemente
 (26, 32) aufweist, wobei das eine Pumpenelement
 (26) in der ersten Sammelleitung (24, 28) und das
 zweite Pumpenelement (32) in der zweiten Sam-
 melleitung (30, 32) angeordnet ist.

6. Inkubator nach Anspruch 1, 2, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß die Ventileinrichtungen (22) als Ma-
 gnetventile ausgebildet sind.

7. Inkubator nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da-
 durch gekennzeichnet, daß jeder Vorratsbehälter
 ein Volumen aufweist, das größer ist als das Volu-
 men der Inkubationskammer (12).

8. Inkubator nach einem der vorhergehenden An-
 sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens
 ein Vorratsbehälter (14) eine Heizeinrichtung (46)
 aufweist.

9. Inkubator nach einem der vorhergehenden An-
 sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens
 ein Vorratsbehälter (14) eine Kühleinrichtung (48)
 aufweist.

10. Inkubator nach einem der vorhergehenden An-
 sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeu-
 gung von Ultraschallwellen im Inneren der Inkuba-
 tionskammer (12) an der Inkubationskammer ein
 Ultraschallgenerator (56) angeordnet ist.

11. Inkubator nach einem der vorhergehenden An-
 sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeu-
 gung von Mikrowellenstrahlung im Inneren der In-
 kubationskammer (12) an der Inkubationskammer
 ein Mikrowellengenerator (58), insbesondere ein
 Magnetron, angeordnet ist.

12. Inkubator nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
 dadurch gekennzeichnet, daß jeder Vorratsbehäl-
 ter (14) einen Temperaturfühler (40) aufweist.

ter (14) mit einem Füllstandssensor (42) ausgebildet ist.

14. Inkubator nach einem der Ansprüche 1 bis 13, 5
dadurch gekennzeichnet, daß eine Steuer- und Re-
geleinrichtung (60) vorgesehen ist, die mit den Ven-
tileinrichtungen (22), der Pumpe (26, 32, 38), den
Heizeinrichtungen (46), den Kühleinrichtungen
(48), dem Ultraschallgenerator (56), dem Mikrowel- 10
lengenerator (58), den Temperaturfühlern (40) bzw.
den Füllstandssensoren (42) verbunden ist.

15. Inkubator nach Anspruch 14, dadurch gekenn- 15
zeichnet, daß die Steuer- und Regleinrichtung (60)
über einen Mikroprozessor gesteuert ist.

16. Inkubator nach Anspruch 15, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der Mikroprozessor ein RAM zur
permanenten Speicherung einer Vielzahl von Inku-
bations-Programmen, sowie eine Eingabetastatur
für den Mikroprozessor zum Aufrufen der entspre- 20
chenden Inkubationsprozess-Parameter aufweist.

17. Inkubator nach Anspruch 15 und 16, dadurch
gekennzeichnet, daß der Mikroprozessor ein Fest-
programm zur automatischen Abfrage der Prozeß-
parameter aufweist. 25

30

35

40

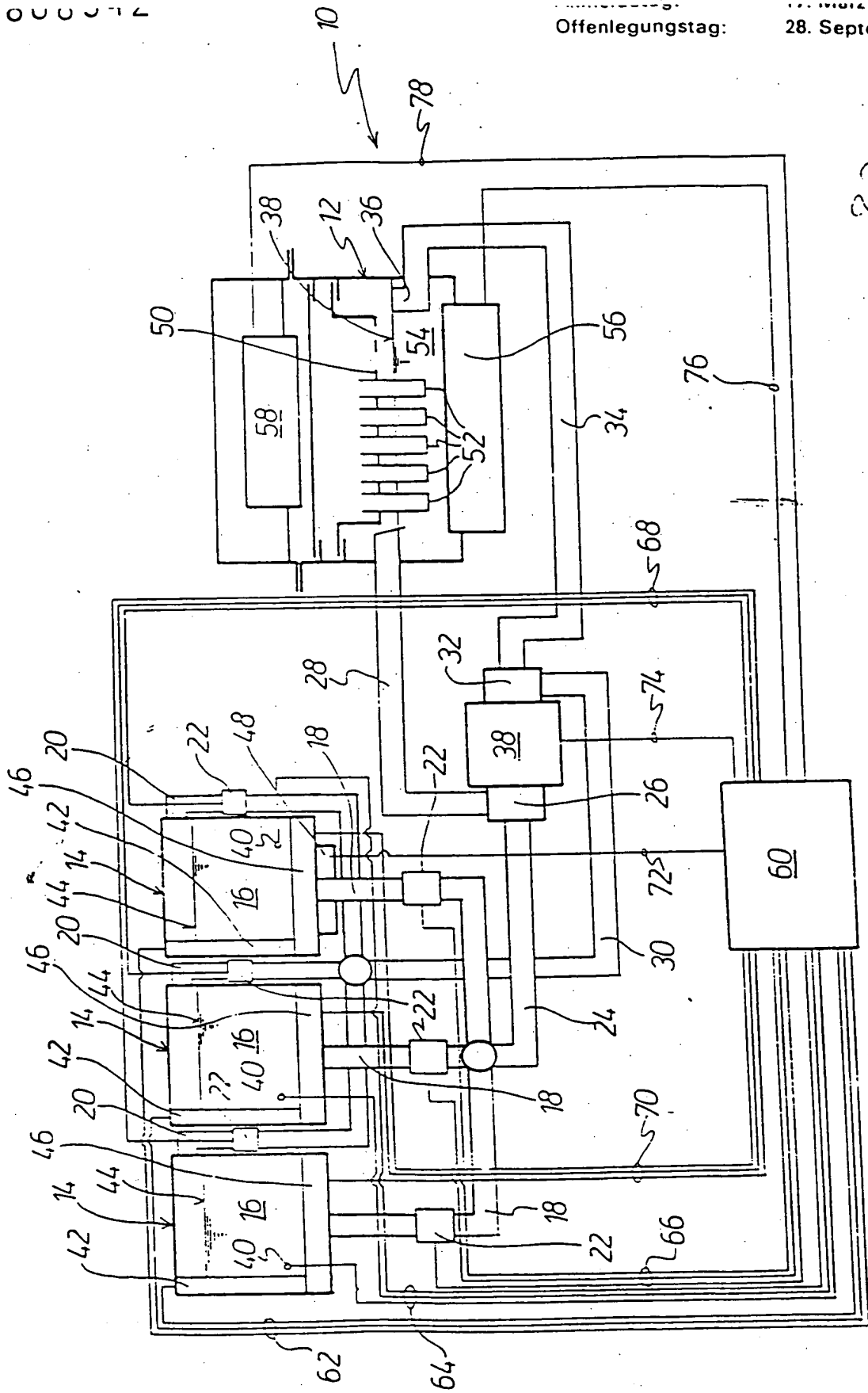
45

50

55

60

65



- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.